

Раздел VIII АЛЛОМЕТРИЯ И ЭКСТРАПОЛЯЦИЯ: ПРЕДЕЛЫ И ВОЗМОЖНОСТИ

Исследуй всё,
пусть для тебя на первом месте будет разум;
представь ему руководить тобой

Пифагор

Глава 34 КРИТЕРИИ ПОДОБИЯ И АЛЛОМЕТРИЯ

Эмпирическая аналогия отношений между человеком и животными лежит в основе медико-биологического моделирования. Развитие практики моделирования привело к необходимости решения ряда логических проблем этих умозаключений. Поскольку традиционная логика игнорировала эти проблемы, как и саму форму вывода, врачи и биологи взялись за их решение сами. Важнейшими из них являются проблемы условий правомерности использования таких аналогий.

Многообразие подобия и его пятый вид

Исходным понятием теории подобия, как указывает само название теории, является понятие *подобия*. Простейшей формой подобия является *пространственное подобие*. В биомедицинских моделях под ними понимается сходство морфо-функциональных параметров.

В медико-биологических исследованиях, как мы уже неоднократно подчеркивали, в основном используются *три вида моделей*: лабораторные животные, альтернативные тест-объекты и математические модели. Для того чтобы перенос экспериментальных данных с модели на человека был правомерен, надежен и в принципе допустим, необходимо соблюдение основного условия моделирования, а именно принципа подобия экспериментальной модели оригиналу, отклик которого на воздействие

любого внешнего фактора окружающей среды она должна воспроизвести. Условия, понятия и принцип подобия реализуются через критерии и константы подобия.

Прежде всего остановимся на необходимых условиях подобия и признаках, входящих в определение понятия подобия и делающих последние подобными. Но всегда ли эти признаки совместимы друг с другом и не противоречит ли в некоторых случаях требование тождественности основного уравнения, описывающего явления, требованию наличия преобразований подобия? Уравнение должно описывать подобные явления, иметь одну и ту же форму для целой группы явлений и отвечать условиям гомогенности функций.

Проблема выбора констант подобия связана с определением конкретной формы ограничений, накладываемых на этот выбор. Рассмотрим условия инвариантности функции по отношению к масштабным преобразованиям.

Пусть функция имеет вид $F(u_1, ..., u_n) = 0$. Такое уравнение описывает целый класс явлений. Выберем из них два явления, для которых имеют место масштабные преобразования в условиях квантора всеобщности $\forall u$:

$$\forall u \; F(u'_1, ..., u'_n) \Rightarrow 0; \qquad (108)$$

$$\forall u \; F(u''_1, ..., u''_n) \Rightarrow 0. \qquad (109)$$

Здесь $u'_1, ..., u'_n$; $u''_1, ..., u''_n$ — различные значения величин $u_1, ... u_n$.

Если два выбранных нами явления подобны, то имеют место масштабные преобразования:

$$u''_1 = k_1 u'_n; \qquad (110)$$

$$...$$

$$u''_n = k_n u'_n. \qquad (111)$$

Согласно определению подобия, для того чтобы два явления были подобны, требуется сосуществование уравнений:

$$\forall u \; F(u_1, ..., u_n) \Rightarrow 0; \qquad (112)$$

$$\forall u \; F(k_1 u_1, ..., k_n u_n) \Rightarrow 0. \qquad (113)$$

Для этого необходимо, чтобы $F(k_1 u_1, ..., k_n u_n)$ тождественно обращалось в нуль при значениях переменных, удовлетворяющих $F(u_1, ..., u_n) = 0$. Это возможно лишь при

$$\forall u \; F(k_1 u_1, ..., k_n u_n) \Rightarrow \varphi(k_1, ..., k_n) \; F(u_1, ..., u_n), \qquad (114)$$

когда равенство нулю правой части неминуемо влечет за собой равенство нулю левой.

Таким образом, в том случае, если F описывает подобные явления при умножении всех величин, стоящих под знаком функции, на постоянные множители, все постоянные выносятся из-под знака функции, образуя некоторый множитель для функции в целом. Масштабное преобразование отдельных

переменных биомодели приводит к масштабному преобразованию всей функции в целом. Функции, обладающие таким свойством, носят название *гомогенных*. Уравнение же, которое при переносе всех его членов в левую часть принимает вид $H = 0$, где H — гомогенная функция, называется гомогенным уравнением.

Итак, чтобы функция могла описывать подобные явления, необходимо, чтобы она, так же, как и соответствующее уравнение, была гомогенной в биомодели.

Существует класс *степенных* функций, которые являются гомогенными независимо от выбора множителей k_i. Возьмем уравнение, в левой части которого находится степенное выражение

$$\forall u\ F(u_1, ..., u_n) \Rightarrow u_1^{\alpha 1}, ..., u_n^{\alpha n} \Rightarrow 0. \tag{115}$$

Подставляя $u_i = k_i u_i$, получим:

$$\forall u\ F(k_1 u_1, ..., k_n u_n) \Rightarrow (k_1 u_1)^{\alpha 1} ... (k_u u_n)^{\alpha n} \Rightarrow 0, \tag{116}$$

или

$$\forall u\ F(k_1 u_1, ..., k_n u_n) \Rightarrow (k_1^{\alpha 1}, ..., k_n^{\alpha n})(u_1^{\alpha 1}, ..., u_n^{\alpha n}) = 0, \tag{117}$$

то есть, полагая $k_1^{\alpha 1} ... k_n^{\alpha n} \Rightarrow \mathrm{k}$, получим

$$\forall u\ F(k_1 u_1, ..., k_n u_n) \Rightarrow kF(u_1, ..., u_n) \Rightarrow 0. \tag{118}$$

Такие функции можно назвать *безусловно гомогенными*. Они остаются инвариантными по отношению к любым масштабным преобразованиям вследствие самой структуры функции. Остальные функции являются инвариантными лишь по отношению к определенным типам масштабных преобразований, удовлетворяющих тем или иным условиям. Эти функции называются *условно гомогенными*. К ним относится подавляющее большинство функций, с которыми приходится встречаться при решении задач биомедицинского моделирования. В медицинской биологии, как и в целом в формально-логическом моделировании, общепринятыми являются пять критериев подобия.

Остановимся на первых четырех:

- ✓ *первый критерий подобия* отображает пространственное сходство или общность морфо-функциональных характеристик органов и систем у прототипа человека и его биологической модели;
- ✓ *второй критерий подобия* отображает единство или сходство метаболических, нейрорегуляторных, двигательных, эндокринных и экзокринных функций;
- ✓ *третий критерий подобия* отображает единство или максимальное сходство эффектов критических систем и органов по их реагированию на выбранное или исследуемое воздействие;
- ✓ *четвертый критерий подобия* выражает сопоставимость констант или

иных параметров, количественно оцениваемых и математически описываемых в системе гомогенных функций.

Соблюдение в модели этих критериев подобия позволяет осуществлять *эффективную экстраполяцию* с модели на прототип и обратно. Некоторые авторы *a priori* полагают, что лишь при соблюдении этих критериев можно достигнуть идеальной однозначности в биомоделировании. Это не так, а точнее — далеко не так.

Существуют формулировки достаточных условий подобия, в которых исключено понятие о критериях. Так как условия однозначности относятся тоже к некоторой системе, составляющей часть рассматриваемой системы, то понятие подобия условий однозначности уже должно содержать в себе и условие инвариантности их критериев. Поэтому можно сказать: системы подобны, если их условия однозначности подобны. При этом все время предполагается, что уравнения, описывающие оба явления, имеют одну и ту же форму. Таким образом, понятие подобия можно сформулировать как подобие условий однозначности при тождественности основной системы уравнений. Это дает достаточное основание для утверждения подобия явлений. То есть для подобия явлений, кроме тождественности уравнений, достаточно геометрического подобия, временного подобия, подобия биологических констант и подобия начальных и граничных условий, функций и эффектов.

Итак, мы столкнулись с *пятым, временным, видом подобия*, не входящим в одно из подмножеств пространственного подобия. Определим его место в биомоделировании. Временное подобие определяется аналогично геометрическому. Момент времени численно определяется величиной интервала между ним и другим моментом, принятым за начало отсчета. Отрезок времени, в течение которого происходит явление, состоит из бесконечного множества таких моментов — временных «точек».

Два биологических явления будут подобными во временном отношении в том случае, если все временные точки одного из них можно получить при помощи умножения в одно и то же k число раз чисел, выражающих соответственные временные точки другого биологического же явления.

$$\tau'' = k\tau'. \tag{119}$$

Например, такое преобразование во времени аналогично однородной конформации биомолекул в пространстве, при помощи которой определяется пространственное подобие. Его можно рассматривать как масштабное преобразование. Тогда, как и в случае пространственного подобия, соответственные временные точки подобных явлений будут эквивалентны в числовом отношении, отличаясь друг от друга лишь масштабом.

Поскольку для любых двух пар соответственных точек

$$\tau_1'' = k\tau_1' \text{ и } \tau_2'' = k\tau_2', \text{ то } \tau_1' - \tau_2'/\tau_1'' - \tau_2'' = k, \tag{120}$$

то есть отношение любого временного отрезка явления к соответственному отрезку подобного ему явления есть величина постоянная. Она, как и в случае пространственного подобия, носит название множителя преобразования.

Группы подобных во временном отношении явлений отличаются друг от друга лишь абсолютной величиной множителя преобразования. Временное подобие носит название *гомохронии*. В частном случае, при $k = 1$, оно переходит в *синхронию*, так же, как пространственное подобие при $k = 1$ превращается в равенство.

О биологическом подобии систем, то есть о подобии их параметров, определяющих физиологические свойства, можно говорить лишь в том случае, если эти параметры *не являются величинами постоянными*. В противном случае любые две биосистемы были бы подобны, так как отношение двух постоянных есть величина постоянная. Иными словами, мы имели бы в качестве модели кошки не другую кошку, а ее саму. Это, конечно, идеальная модель, но вряд ли она нам интересна с точки зрения медицинской биологии и биомоделирования.

При моделировании любых характеристик, изменяющихся во времени и пространстве, будь то скорость развития лекарственных эффектов или побочных проявлений параметров фармакокинетики, динамики процессов воспаления и репарации при воздействии микробных факторов и т. д. [345, 551, 552, 553, 690], необходимо определение степени подобия используемой модели по временному критерию обязательно и требует внесения соответствующих констант.

Математические уравнения, связывающие протекающие во времени биологические реакции организма с массой тела, дают возможность рассчитать коэффициенты или константы подобия относительных скоростей этих реакций для лабораторных животных и человека. Константы подобия показывают, во сколько раз быстрее (или медленнее) может развиться интоксикация у животного по сравнению с человекам из-за большей (или меньшей) интенсивности биологических процессов, и составляют, по нашим расчетам, если *человека принять за единицу*: для мыши — 9,7 , крысы — 5,2, морской свинки — 4,3, кролика — 2,5, собаки — 1,7, овцы — 1,4, свиньи — 0,83 и лошади — 0,75. При переходе на реальное время это означает, что, например, интоксикация или побочная реакция лекарств, развивающаяся у крысы за 3 месяца, проявится у мыши уже через 1,5 месяца, у кролика — через 6 месяцев, собаки — 9 месяцев, человека — 16 месяцев, а у лошади — только через 22 месяца воздействия вещества. Существование аллометрических зависимостей времени развития эффектов интоксикации необходимо принимать во внимание, оценивая достаточность длительности фармакологических и токсикологических опытов при экстраполяции данных с животных на человека [81, 185, 380, 400, 401].

Однако даже при соблюдении всех условий результаты единичного медико-биологического опыта, выраженные в форме зависимостей между размерными величинами, не могут быть распространены на другие явления. Такие результаты характеризуют лишь единичное. Например, можно перенести некоторые критерии моделирования гидродинамики на рыбках гуппи в отношении дельфина или тюленя, но не в отношении слона или человека. Иначе будет обстоять дело в том случае, если мы будем выражать результаты опытов не в форме зависимостей между размерными величинами, а пользуясь критериями подобия. Тогда записанный в таком виде результат будет характеризовать уже не единичное явление, а целую группу явлений, то есть все явления, подобные друг другу. Пусть удастся показать, что $\pi = k$, где π — критерий подобия, k — определенное число. Данное равенство соответствует различным условиям опыта со всевозможными численными результатами. Оно утверждает, что при всем разнообразии числовых данных определенные их комбинации, составляющие критерии подобия, подчинены соотношению, выраженному в данном равенстве. Поскольку таких комбинаций множество, устанавливается связь между разнообразными явлениями, которые, однако, все должны принадлежать к одной группе, то есть быть подобными друг другу.

Условия переноса при экстраполяции

Установив эмпирически зависимость $\pi = k$, мы получим право переносить результаты опытов с одними явлениями на другие явления, существенно отличающиеся от первых. Например, результаты, полученные при наблюдении движения крови в артерии определенного размера, могут быть перенесены на движение жидкости с другими физическими свойствами при других определяющих размерах системы. Таким образом мы можем использовать не биологическую, а физическую или физико-химическую модель сосуда, насытить ее датчиками и поэтапно исследовать все интересующие нас параметры крови: скорость движения, вязкость, изменения агрегатного состояния и т. д. Это может оказаться весьма полезным устройством для изучения влияния лекарств и ксенобиотиков. Последующие математические описания процесса дадут нам право использовать принципы подобия систем для биомоделирования на животных и экстраполяции в отношении человека.

Корректность экстраполяции особенно важна при использовании в исследованиях альтернативных биологических моделей 2-го порядка. Такие наиболее часто используемые биологические модели 2-го порядка, как дафнии, рыбы, инфузории, светящиеся бактерии, сперматозоиды крупного рогатого скота, клеточные культуры, по всем или нескольким критериям не подобны человеку [2]. В силу особенностей таксономических механизмов

организации живых структур имеет место резкое и теоретически почти не предсказуемое варьирование различий концентраций реагирования биотест-объектов на отдельные вещества значимых, т. е. близких к предельно допустимым концентрациям этих соединений для человека [197, 205, 414, 420]. Независимо от того, какой метод биотестирования используется, почти во всех случаях для большинства тестируемых веществ концентрации реагирования биотест-объектов в сотни и тысячи раз превышают ПДК для человека [159, 170, 173, 178, 187, 363, 388, 459].

Меганечувствительность биотестов к концентрациям для ряда веществ, значимым для человека, помимо биологического неподобия моделей, имеет и другие причины одна из которых — экстраполяция данных кратковременных, большей частью острых, опытов на биотест-объектах на условия хронического воздействия на человека, когда летальные (или близкие к ним) концентрации, полученные при биотестировании, приравниваются к уровням гигиенических ПДК. Кроме того, такой фактор, как кумуляция, весьма мало значим для биотест-объектов по сравнению с человеком. В частности, различия в оценках кумулятивности веществ для человека и дафний достигают 4–6 порядков. Поэтому биотестирование не пригодно для оценки кумулятивных свойств веществ для человека. При прямой экстраполяции данных к безопасной для населения может быть отнесена вода, содержащая высокие, заведомо токсичные для человека концентрации загрязнений. Поэтому для избежания или минимизации вероятности ошибок экстраполяции необходимо всегда приводить концентрации реагирования биотест-объектов на тестируемые соединения и применять биотестирование в строго регламентированных рамках. [55, 139, 472].

Хотя математические модели уже давно и успешно используются в биологии и медицине, проблемы оптимизации и систематизации таких моделей, оценки их эвристической значимости и определения граничных условий применения в конкретных условиях нуждаются в дальнейших исследованиях и интерпретациях.

Важнейшее значение для интерпретации экспериментов, проведенных на животных, с учетом размера тела и основных физиологических показателей различных видов млекопитающих позволяет делать некоторые заключения относительно характеристик организма человека и его функций.

Важными в этом отношении являются такие показатели, как интенсивность метаболизма, анатомия, частота сердечных сокращений и химия организма. Существуют впечатляющие корреляции этих показателей с размерами организма [90, 91, 406, 605]. Наиболее наглядным явлением и поразительным примером является постоянство удельной поверхности тела.

Как видно из рис. 9, внешняя удельная поверхность тела млекопитающих и других позвоночных остается равной удвоенной удельной поверхности сферы с таким же объемом при изменении массы тела в 107 раз. Более высокие

значения на графике относятся к буковым деревьям. Отсюда следует, что эта удивительная закономерность распространяется даже на растения.

Сплошной линией показана зависимость между поверхностью и массой для шара плотностью 1,0. Точки в правом верхнем углу относятся к буковым деревьям.

Относительный объем, занимаемый отдельными органами, по существу, не зависит от размеров тела, как показано на рис. 10 на примере объема легких млекопитающих. Это справедливо даже для таких крупных обитателей океана, как дельфины и киты. Отсутствие зависимости характерно и для других органов. Однако иногда встречаются некоторые видовые особенности, и они, как правило, не являются неожиданными. Так, например, обычно сердце составляет 0,5—0,6% от массы тела почти всех млекопитающих, кроме скаковых лошадей и борзых собак, у которых оно крупнее.

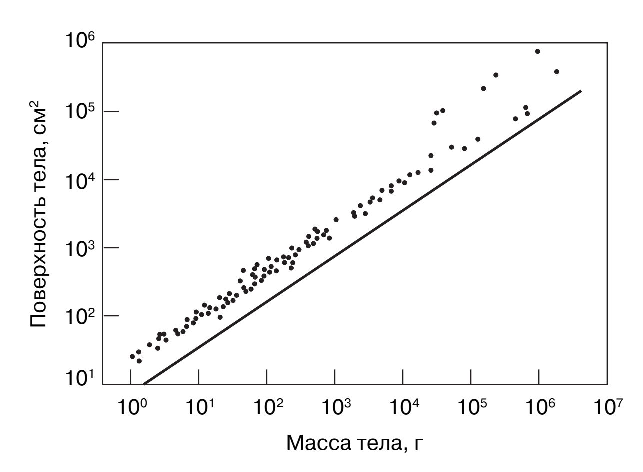


Рис. 9. Зависимость между площадью поверхности и массой тела у позвоночных

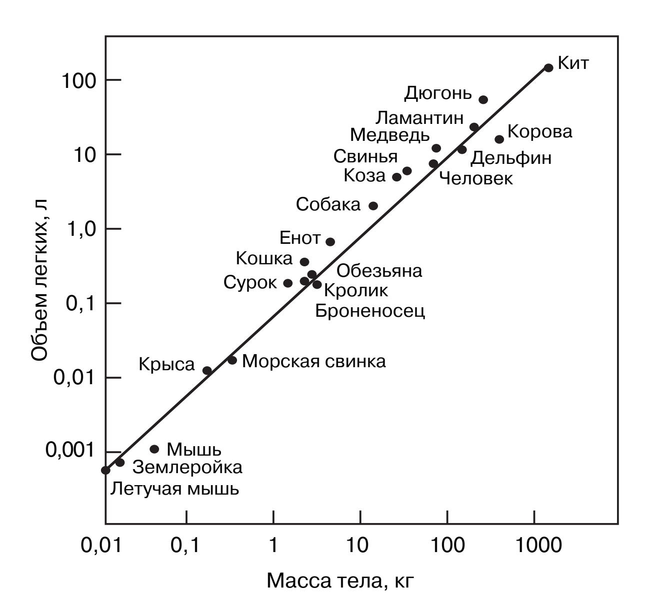


Рис. 10. Зависимость между объемом легких и массой тела у млекопитающих. Наклон линии указывает на простую пропорциональную зависимость

Однако эта анатомическая закономерность не может распространяться на все уровни, поскольку живые организмы существуют в условиях некоторых ограничений, зависящих от их размеров. Одним из таких ограничений для наземных животных является необходимость в механической опоре для противодействия силе тяжести, в связи с чем наблюдается утяжеление скелета у более крупных животных. Однако утяжеление скелета поразительно мало. Было найдено, что масса скелета возрастает пропорционально массе тела в

степени 1,13 ($m^{1,13}$); для крупных животных многие авторы рассматривают как большое техническое достижение природы.

Галилео Галилей считал [227], что «...если деревянный брус выдерживает тяжесть, скажем, десяти равных ему брусьев, то подобная ему, но больших размеров балка не сможет выдержать веса десяти одинаковых с нею балок. Кто не знает, что лошадь, упав с высоты трех-четырех локтей, ломает себе ноги, тогда как собака при этом не страдает, а кошка остается невредимой, будучи брошеной с высоты восьми-десяти локтей, точно так же, как сверчок, упавший с верхушки башни, или муравей, упавший на Землю хотя бы из лунной сферы...».

Понятно, что лошадь не спит на деревьях и ей не нужно взбираться туда или спрыгивать. Тем не менее, при моделировании аллометрических характеристик и использовании их для экстраполяции следует основываться на *критериях подобия*, в данном случае, безусловно, на третьем и четвертом. В то же время трудно даже представить какое-либо построение в виде биологической модели, в котором мы смогли бы проигнорировать и *пятое подобие*, т. е. временной вектор модели. Именно этот аспект и будет нами рассмотрен в гл. 35, где надеемся показать необходимость учета в аллометрических построениях такого фактора, а точнее параметра, как физиологическое время.

Глава 35 ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ВРЕМЯ И КИНЕТИКА

Тема межвидовых вариаций в фармакокинетике и токсикокинетике до последнего времени являлась эмпирической и описательной, за исключением нескольких работ [90, 156]. Типичным является пример, когда препарат вводится двум или более видам млекопитающих, затем измеряются его уровни в крови и моче, вычисляются параметры, ищутся корреляции и результаты представляются в табличной или графической форме. Этот подход привёл к заключению, что, в общем, *другие виды млекопитающих элиминируют* большинство препаратов более быстро, чем человек.

Затем было установлено, что элиминирующая эффективность организма или общий клиренс организма, когда они выражаются отношением объёма ко времени на единицу веса тела, обычно выше у животных, чем у человека. Поэтому исследователи традиционно полагали, что два вида с различными величинами клиренсов, выраженных таким способом, имеют различные величины фармакокинетических параметров. Но так ли это на самом деле?

Возьмём, например, данные для мыши и коровы, приведенные в табл. 85. Мышь (0,03 кг) имеет печёночный клиренс препарата 52,3 мл/мин/кг веса тела, а корова (760 кг) имеет печёночный клиренс 14,1 мл/мин/кг веса тела. Вследствие того, что вес печени мыши составляет 5,83% от веса тела, а у коровы 1,57%, соответствующие величины клиренса становятся идентичными, когда вес тела заменяется на вес

печени. А поскольку скорость перфузии печени у обоих видов является примерно одинаковой на каждый кг веса печени [90], то и среднее печёночное экстракционное отношение у обоих видов является приблизительно одинаковым (около 0,60).

Более важным для нас, однако, является повышение интенсивности метаболизма с уменьшением размеров тела. Как видно из рис. 11, скорость метаболизма изменяется пропорционально массе тела в степени $^3/_4$. Не существует никаких объяснений этой поистине замечательной закономерности, справедливой даже для очень малых организмов. Наличие такой закономерности имеет важные последствия для анатомического строения и химии крови. В то же время эффективность энергетических превращений у млекопитающих не зависит от размеров тела.

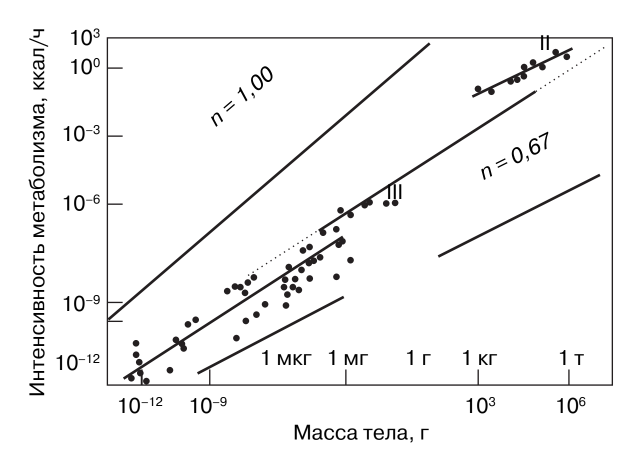


Рис. 11. Связь между интенсивностью метаболизма и массой тела у различных организмов: I – гомойтермные (39° С), II – пойкилотермные (20° С), III – одноклеточные организмы

С помощью согласования параметров интенсивности метаболизма и величин клиренса с индивидуальной анатомией и физиологией организма можно устранить кажущиеся различия. Однако существует и другой способ оценки этих данных, а именно с помощью введения концепции «физиологического времени» [96, 97, 115].

Boxenbaum вводит понятие *физиологического времени* [90], определяя его как единицу измерения хронологического времени, зависящую от вида, необходимую для завершения некоторого физиологического события, не зависимого от вида. Если говорить более простым языком, то физиологическое время — это хронологическое время, нормированное на вес тела в некоторой степени (что и будет показано ниже). Возьмём, например, процесс старения двух видов: собаки (с продолжительностью жизни 14 лет) и человека (с продолжительностью жизни 14 и 98 лет).

Собака старится со скоростью 7,14% её жизни в год, а человек — со скоростью 7,14% его жизни за 7 лет. Поэтому 1 год для собаки и 7 лет для человека являются эквивалентными физиологическими временами необходимыми, чтобы произошло независимое от вида физиологическое событие, т. е. проживание 7,14% от продолжительности жизни.

Применяя это понятие к вышеупомянутому примеру, мы наблюдаем, что в среднем каждый микролитр крови у мышей проходит через печень один раз

Таблица 85

Теоретические данные для гипотетического печёночного метаболизма препарата у мыши и коровы

	Мышь	Корова
Вес тела, кг	0,030	760
Объём крови, л	0,0021	53,2
Вес печени, кг	0,00175	11,9
Печёночный кровоток, л/мин	0,00262	17,8
Печёночный клиренс, мл/мин/кг веса печени	898	898
Печёночный кровоток, мл/мин/кг веса тела	87,3	23,4
Печёночный клиренс, л/мин	0,00157	10,7
Среднее печёночное экстракционное отношение	0,60	0,60
Печёночный клиренс, мл/мин/кг веса тела	52,3	14,1
Время полного обращения печёночного кровотока, мин	0,802	2,99
Доля объёма крови очищения препарата на время обращения	0,60	0,60

за каждые 0,802 мин. У коровы каждый микролитр крови в среднем проходит через печень один раз за каждые 2,99 мин. Мы распознаем эти величины как времена обращения, равные объему крови, делённому на печёночный кровоток. Эти времена, или более правильно «физиологические времена», также равны хронологическому времени, которое необходимо для того, чтобы полный объём крови прошел через печень в среднем один раз. То есть, проще говоря, каждые 0,802 мин у мыши эквивалентны 2,99 мин у коровы (табл. 85).

Рассматривая элиминацию препаратов у каждого вида, видим, что 60% (печёночное экстракционное отношение, в процентах) препарата в крови будут элиминироваться за время одного обращения. С другой точки зрения, отношение времени обращения просто является величиной обратной отношению клиренсов, если последнее выражено как *мл/мин/кг веса тела*.

Физиологическое время оценивается с помощью темпа изменений в живых организмах, а хронологическое время обычно измеряется при помощи движения стрелок по циферблату, которые в свою очередь синхронизированы с некоторым другим движением, например вращением Земли вокруг оси. Хорошие примеры физиологического времени даны в работах [242, 243, 256, 605]. Как время дыханий, так и сердечных сокращений значительно различаются у разных видов млекопитающих, варьируя как показательная функция от веса тела с показателем равным 0,28.

$$\text{Время дыханий (с)} = 0{,}169 \times B^{0{,}28} \quad (121)$$

$$\text{Время сердечных сокращений (с)} = 0{,}0428 \times B^{0{,}28} \quad (122)$$

где B — вес тела в граммах.

Площадь альвеолярной или диффузионной зоны легких изменяется пропорционально скорости потребления кислорода, а не площади наружной поверхности тела, что показано на рис. 12.

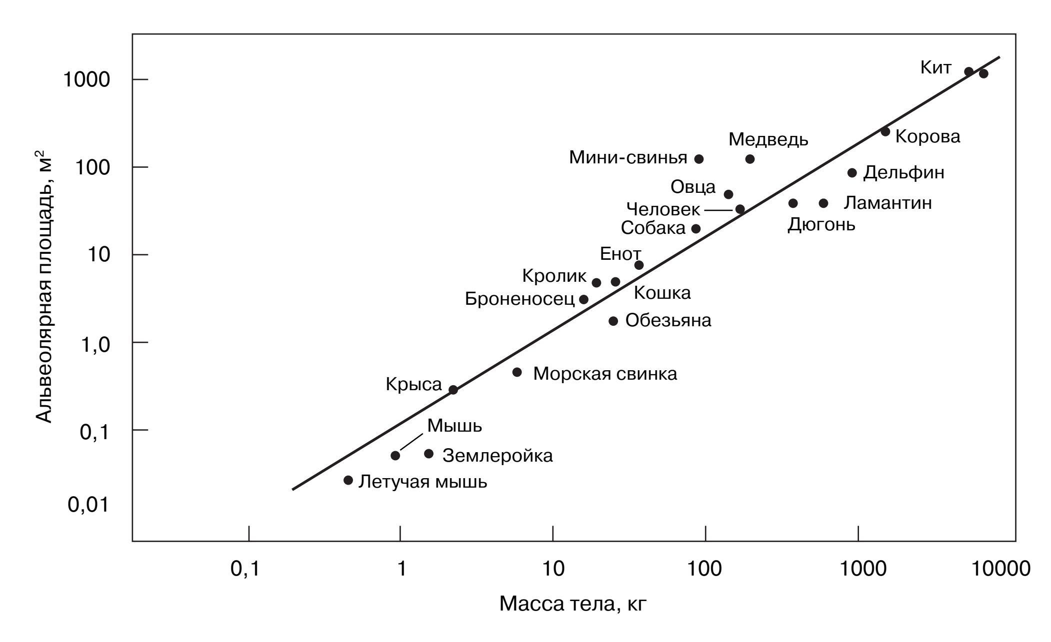


Рис. 12. Связь между площадью альвеолярной поверхности и потреблением кислорода у млекопитающих

Деление времени дыханий (пневматохрон) на время сердечных сокращений (кардиохрон) даёт величину, равную 4,0. Другими словами, у всех млекопитающих 4 сердечных сокращения соответствуют 1 дыхательному циклу. Кроме того, у многих видов млекопитающих, исключая долгоживущих приматов (см. ниже), продолжительность жизни также пропорциональна весу тела в степени 0,28. Это показывает, что большинство млекопитающих имеет одинаковое число дыханий и сердечных сокращений в течение их жизни. Быстроживущая мышь имеет частые сердечные сокращения и короткую продолжительность жизни, в то время как медлительный гиппопотам имеет редкие сердечные сокращения и относительно длительную жизнь. Аналогия с фармакокинетикой ясна: мелкие короткоживущие животные обычно более быстро удаляют препарат из организма (если использовать хронологическое время) на единицу веса тела, чем более долгоживущие животные. Но измеренные с помощью их собственных внутренних часов, млекопитающие удаляют препараты с одинаковой скоростью.

Физиологическое время становится синонимом *фармакокинетического времени*, когда оно применяется к фармакологическим событиям.

Эффективность массопереноса через альвеолярную поверхность не зависит от размеров. У мелких животных плотность капилляров выше, однако, согласно [571], она недостаточна, чтобы удовлетворить запросы повышенного метаболизма. В связи со сказанным *химия крови зависит от размеров организма*.

Влияние размеров млекопитающих на химическое поведение крови выглядит следующим образом (рис. 13):

✓ при данном pH гемоглобин мелких животных отдает кислород легче, чем гемоглобин крупных животных;

✓ гемоглобин мелких животных освобождает больше кислорода в ответ на снижение pH или увеличение давления CO_2 (эффект Бора).

Отмеченные интересные закономерности могут быть полезны для количественных предсказаний и, кроме того, позволяют понять некоторые аспекты проблем метаболизма.

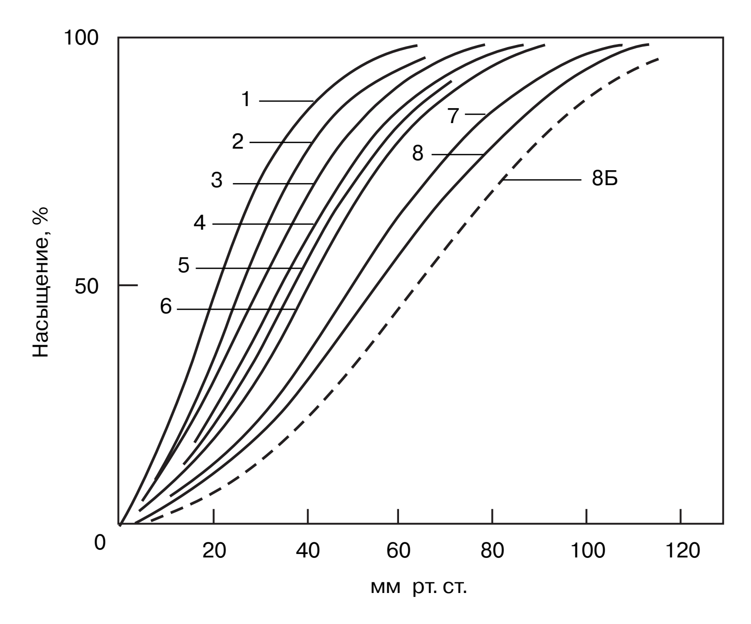


Рис. 13. Кривые диссоциации оксигемоглобина различных млекопитающих: 1 – слон, 2 – лошадь, 3 – человек, 4 – овца, 5 – лиса, 6 – кошка, 7 – крыса, 8 – мышь. Видно, что кровь мелких животных отдает кислород при более высоких напряжениях кислорода, что обеспечивает доставку кислорода в количестве, достаточном для поддержания высокого уровня метаболизма у этих животных. Пунктирной кривой показано влияние подкисления (эффект Бора) на кровь мыши (кривые 8 и 8Б)

Важной характеристикой физиологического или фармакокинетического времени является то, что оно обычно зависит от возраста. Возьмём наиболее часто цитируемый пример фармакокинетического времени — диспозиционный период полувыведения. Для многих препаратов этот параметр возрастает вместе с хронологическим возрастом. Понятие о диспозиционном периоде полувыведения можно так же использовать для иллюстрации связи физиологического времени с хронологическим временем. В общем, процессы, определяемые скоростью, в фармакокинетике описываются с помощью хронологического времени, которое является независимой переменной в знаменателе, например клиренс является объёмом в единицу (хронологического)

времени. То есть физиологическое событие, в этом случае очищение определённого объёма крови, происходит как функция времени. Но в фармакокинетическом времени, например диспозиционный период полувыведения, 50%-ное уменьшение содержания препарата становится независимой переменной, а время становится зависимой переменной, т. е. время становится «процессом» [220]. И в этом заключается методология подхода ко многим проблемам межвидовых вариаций в фармакокинетике: *нормирование хронологического времени на приемлемый внутренний барометр или часы*. Как будет обсуждаться ниже, один методический подход состоит в поиске связи между фармакокинетическими параметрами и весом тела и/или возможной продолжительностью жизни.

Глава 36 МЕЖВИДОВЫЕ ВАРИАЦИИ

Наиболее важное различие между видами животных, обычно используемых в кинетических исследованиях, — их размеры, но исследователи, за исключением Дедрика [156], молчаливо игнорируют этот факт. К сожалению, это говорит о том, что изучение размеров и их последствий (аллометрия), вероятно, выражает основной аспект базового плана для кинетических процессов. Экстраполяция полученных результатов на человека – обязательный, сложный и неоднозначный этап любого экспериментального моделирования в кинетике. *На моделях 1-го порядка* (лабораторных животных-млекопитающих) используются либо прямой перенос данных животных на человека, либо вводятся коэффициенты запаса. Реакции лабораторных животных на действие ксенобиотиков во многом подобны таковым эффектам у человека.

Критериями подобия, обусловливающими адекватность моделирования и надежность экстраполяции, являются: сходство у человека и экспериментальной модели биологических параметров систем, реагирующих на ксенобиотик; общность характеристик метаболических процессов; близость чувствительности в единых количественных показателях для человека и модели.

В настоящее время в исследованиях все чаще применяются *альтернативные модели 2-го порядка* (различные гидробионты, бактерии, ферменты, культуры клеток и др.). При этом результаты непо-

средственно переносятся с тест-объектов на человека, что, как правило, не сопровождается детальным анализом и доказательством правомерности такого подхода.

Адекватность и корректировка моделей

В сложных системах, к которым относятся и все биологические системы, даже самая красивая модель отражает реальный процесс лишь частично. Поэтому мы должны честно оценить пределы ее допустимости в отношении прототипа, осуществить проверку степени соответствия и адекватности. Рассмотрим это в приложении к биомоделям первого и второго порядков.

Если ошибка моделирования *превышает* некоторый допустимый предел, то это свидетельствует о том, что в модели *не учтены* важные взаимосвязи и факторы, и, следовательно, ее нельзя считать адекватной изучаемому объекту в требуемой степени. Потребуются корректировки, дополнительные исследования, выбор новой математической модели, изменения ее переменных коэффициентов — и этот процесс может повторяться вновь и вновь до достижения удовлетворительного приближения к параметрам оригинала.

Основной аргумент, используемый при обосновании возможности экстраполяции данных биотестирования на человека, — это высокая чувствительность биотест-объектов к токсичным веществам [122, 424, 509, 512]. Однако результаты определения различий параметров токсичности веществ для моделей 1-го и 2-го порядков заставляют усомниться в истинности утверждения о неизменно высокой чувствительности биотестирования. Если сопоставить эффективные концентрации EC_{50} или летальные концентрации LC_{50} для биотест-объектов с максимально недействующими концентрациями (МНК) или ПДК веществ по токсикологическому признаку вредности для человека, а затем определить персентили полученных различий чувствительности биотест-объектов и человека к веществам, то оказывается, что 50-я персентиль для светящихся бактерий равна 1609 (т. е. на половину тестируемых веществ они начинают реагировать лишь с концентраций, в 1609 раз превышающих ПДК), для рыб гуппи — 337, инфузорий тетрахимена — 275, спермы быка — 4516 и лишь для дафний относительно меньше — 44, в то время как 95-я персентиль составляет от 13 500 для дафний до 467 660 для спермы быка.

Это свидетельствует о низкой чувствительности перечисленных альтернативных моделей к веществам по сравнению с человеком. Проблема усугубляется еще и тем, что модели 2-го порядка часто не реагируют именно на чрезвычайно токсичные и кумулятивные для человека вещества в высоких концентрациях. Так, дафнии не чувствительны к концентрациям до 130 000 МНК дихлорэтилена, 13 500 — дихлорэтана, 20000 — таллия; светящиеся бактерии — к присутствию в воде до 6400 МНК бензола, 3500 — ДДТ, 6000 — гептанола; рыбы гуппи выживают при более, чем 400 000 МНК дихлорэти-

лена, 8000 — тетрахлорметана и 24 000 — хлорбутана; сперматозоиды быка сохраняют жизнеспособность при концентрациях до 560 000 МНК акриламида и 350 000 — метилметакрилата; инфузории тетрахимена переносят до 90 000 МНК дихлорэтана [387].

Не лучшие результаты дает и тестирование токсичности на клеточных культурах и водорослях: например, для культуры клеток HeLa безопасны до 1000 МНК кадмия, водорослей сценедесмус до 1700 МНК бора. Правильнее было бы сопоставлять эффективные концентрации для тест-объектов не с МНК, а с пороговыми концентрациями (ПК) хронического опыта, хотя величины МНК более доступны. Следует учитывать, однако, что они отличаются от пороговых иногда на порядок [386].

Различия в уровнях реагирования моделей 1-го порядка — лабораторных животных и альтернативных им моделей — биотест-объектов к индивидуальным веществам не позволяют получить адекватные результаты по оценке комбинированного действия суммы этих веществ методами биотестирования. Суммарный эффект ксенобиотиков при альтернативном моделировании будет определяться наиболее токсичными для тест-организмов веществами, в то время как для лабораторных животных и человека этот эффект будет обусловлен совершенно другим набором веществ из этой суммы. Результаты оценки комбинированного действия вещества или смеси веществ на моделях 2-го порядка могли бы быть применимы к человеку в одном малореальном случае — при четком параллелизме в чувствительности моделей 1-го и 2-го порядка, т. е. при одинаковых коэффициентах различия моделей ко всем действующим веществам в изучаемой смеси [388].

Информативность биотестирования стремятся повысить, определяя токсичность одновременно на *нескольких тест-организмах*. Однако, принимая во внимание весьма низкую (по сравнению с человеком) чувствительность почти всех биотест-объектов к подавляющему большинству веществ в экспресс-экспериментах, можно с уверенностью сказать, что использование «батареи» биотестов *не решает проблему надежности* альтернативного моделирования действия веществ для человека.

Отождествление функций на основании тождества отдельных, вырванных из системы признаков или структур, то есть структурно-функциональная аналогия как форма умозаключения, довольно часто рассматривается как форма вывода. Она порочна сама по себе. Так, французский физиолог П. Косса, опровергая вывод математика Куффиньяля, протестует против использования в процессе этого вывода структурно-функциональной аналогии. Он считал, что такая манера рассуждать вызывает разве что удивление: из морфологического сходства *делать заключение* о функциональном тождестве означает *перейти границы экстраполяции*. Доводя до карикатуры этот способ рассуждения, вполне возможно сказать: «Клетка Пуркинье мозжечка с ее специфическими древовидными отростками походит на се-

мисвечник древнееврейской литургии. Следовательно, клетка Пуркинье является органом, в котором помещаются религиозные наклонности человека». Иронию Косса можно распространить и на функционально-структурную аналогию, то есть на отождествление структур на основе тождества функций. С ее помощью, наряду с ценными результатами, также было получено много ошибочных выводов. Однако это не означает, что следует отбросить саму форму вывода. Нужно выяснить условия, снижающие вероятность ошибок или даже исключающие их. По крайней мере, в простейших случаях определение таких условий допустимо, но именно в самых простейших моделях при установлении *свойств отношений*.

Логические свойство отношений обнаруживаются, как и вообще всякие свойства, лишь в отношениях к другим вещам, в данном случае к другим отношениям. Это предполагает, что наряду с множеством элементов модели $\alpha_1, ..., \alpha_n$ и прототипа $b_1, ..., b_n$ мы должны также иметь множество отношений на них: $\alpha_1, ..., \alpha_k$ и соответственно $\beta_1, ..., \beta_l$. Сказанное означает возможность представления R в модели $\alpha_1, ..., \alpha_n$ как совокупность отношений множества $\alpha_1, ..., \alpha_k$ и отношения R′ в прототипе $b_1, ..., b_n$ как совокупности отношений множества $\beta_1, ..., \beta_l$.

Изложенные соображения дают основание для включения в число условий правомерности аналогии биомоделей 1-го и 2-го порядков. Требование, согласно которому отношения в модели и прототипе должны быть разбиты на такое количество отношений между подмножествами элементов сравниваемых систем, чтобы оказалось возможным выявить логические свойства этих отношений, будет дано нами чуть ниже.

Непосредственно заданные отношения в сравниваемых системах являются интегральными, то есть относятся к системам в целом. В связи с этим при анализе отношений их разложение на множество элементарных отношений является непременным условием.

Далеко *не каждые* равномощные множества критериев подобия биомоделей оказываются *изоморфными*. Изоморфными могут быть лишь такие системы, у которых равномощны не только множества элементов, но и множества отношений на них, которые сами в свою очередь рассматриваются как самостоятельные элементы. *Десять биотест-систем* (дафнии, инфузории тетрахимена, водоросли, рыбки гуппи и т.п.) и *десять функций ЦНС* человека и животных могут быть с точки зрения альтернативного моделирования *признаны* изоморфными системами, поскольку налицо соответствие элементов и пространственных соотношений. Но согласно приведенным выше уточнениям, у нас *нет оснований считать их изоморфными*, поскольку неизвестно, соответствуют ли метаболические процессы, критические рецепторные образования или воспроизводимость биологического отклика и его порог для человека и альтернативной модели. Если же два множества изоморфны в рассмотренном выше смысле, то собственные для этих мно-

жеств логические свойства определенных на них отношений будут одинаковыми и приемлемыми в качестве биомодели.

Пусть множество A состоит из элементов $\alpha_1, ..., \alpha_n$, на которых определены отношения $\alpha_1, ..., \alpha_k$. На другом множестве B из элементов $b_1, ..., b_k$ определены отношения $\beta_1, ..., \beta_k$. Возьмем произвольное отношение α_i $(1 \leq i \leq k)$. Внутреннее свойство выразится в виде зависимости высказывания $\alpha_{i1}(\alpha_{i1}, ..., \alpha_{it})$, (где $\alpha_{i1}, ..., \alpha_{it}$ — совокупность элементов, входящих в поле отношения α_i) от множества высказываний, содержащих другие отношения данной системы:

$$\alpha_i(\alpha_{i1}, ..., \alpha_{it}) \Rightarrow f[\alpha_1 (\alpha_1, ..., \alpha_{1s}), ..., \alpha_{i-1}(\alpha_{(i-1)1}, ..., \alpha_{(i-1)n}), ..., \alpha_{i+1}(\alpha_{(i+1)1}, ..., \alpha_{(i+1)v}), ..., \alpha_k(\alpha_{k1}, ..., \alpha_{kr})]. \quad (123)$$

Согласно условию изоморфизма, в системе B этому будет соответствовать выражение

$$\beta_i(b_{i1}, ..., b_{it}) \Rightarrow \varphi[\beta_1 (b_1, ..., b_{1s}), ..., \beta_{i-1}(b_{(i-1)1}, ..., b_{(i-1)n}), ..., \beta_{i+1}(b_{(i+1)1}, ..., b_{(i+1)v}), ..., \beta_k(b_{k1}, ..., b_{kr})]. \quad (124)$$

Поскольку мы рассматриваем логические свойства α_1 и β_1, то, согласно определению логических свойств Б. Расселом, мы можем заменить все постоянные в выражениях (125) и (126) переменными. Всегда можно сделать так, чтобы соответствующие друг другу элементы и отношения множеств охватывались областью изменения одной и той же переменной. Таким образом, выражения (125) и (126) превращаются в

$$r_i(x_{i1}, ..., x_{it}) \Rightarrow f[r_1 (x_1, ..., x_{1s}), ..., r_{i-1}(x_{(i-1)1}, ..., x_{(i-1)n}), ..., r_{i+1}(x_{(i+1)1}, ..., x_{(i+1)v}), ..., r_k(x_{k1}, ..., x_{kr})], \quad (125)$$

$$r_i(x_{i1}, ..., x_{it}) \Rightarrow \psi [r_1 (x_1, ..., x_{1s}), ..., r_{i-1}(x_{(i-1)1}, ..., x_{(i-1)n}), ..., r_{i+1}(x_{(i+1)1}, ..., x_{(i+1)v}), ..., r_k(x_{k1}, ..., x_{kr})]. \quad (126)$$

Видимо, что аргументы и значения логических функций ψ и f в обоих полученных выражениях совпадают. Поскольку в этих выражениях нет внелогических констант, отмеченное совпадение будет иметь место при любых конкретных значениях переменных, то есть $f \Leftrightarrow \psi$.

Мы далеко не абсолютизируем роль лабораторных животных в биомоделировании функций человека. Модели любого порядка имеют право на жизнь при условии учета их места и времени. Однако мы не можем согласиться с безапелляционностью утверждения о том, что альтернативные модели решают абсолютно все проблемы биомоделирования в отношении человека.

Так, одно из направлений альтернативного моделирования связано с оценкой суммарной мутагенной активности в бактериальном тесте Эймса. Зачастую значимость теста абсолютизируется и отрицательный результат тестирования непосредственно экстраполируется на человека: вещества не мутагенные в тесте Эймса, считаются не генотоксичными и не канцерогенными

для человека. Однако, ряд веществ, для которых тест Эймса отрицателен, канцерогенны для лабораторных животных и потенциально для человека, например: акриламид, атразин, ДДТ, 2,4-Д, линдан, 2,4,6-трихлорфенол, 1,4-дихлорбензол, бериллий, нитрилотриуксусная кислота (группы 2Б и 2В по классификации МАИР). Для мышьяка и бензола, канцерогенность которых доказана для человека (1 группа по классификации МАИР), реакция теста Эймса также отрицательная.

Неадекватность реакций теста Эймса на канцерогенные для человека вещества приобретает особое значение при его использовании для оценки опасности галоформных соединений, образующихся при хлорировании питьевой воды, в частности таких, как тетрахлорметан (четыреххлористый углерод), дихлорметан, тетрахлорэтилен (группы 2Б и 2В по классификации МАИР), для которых тест Эймса отрицателен [388]. Даже наиболее характерный представитель этих соединений — хлороформ (группа 2Б по классификации МАИР) — при изучении на генотоксичность давал как положительные, так и отрицательные результаты. Очевидно, во избежание ошибок при оценке генотоксичности и канцерогенности в тесте Эймса, последствия которых для населения могут быть весьма тяжелыми, так как сопряжены с ростом онкологической заболеваемости, необходимо честно говорить о суммарной мутагенной активности канцерогенных веществ, не выявляемых с помощью этого метода.

Для основной же массы веществ и лекарств прямая экстраполяция данных с биотестов на человека попросту невозможна. В случаях использования альтернативных моделей необходимо приводить стандартные уровни реагирования тест-объектов на индивидуальные вещества для того, чтобы исследователи могли ориентироваться в допустимости прямой экстраполяции на человека полученных при биотестировании результатов. Это тем более важно, что даже у лабораторных животных-биомоделей имеются большие различия, например, в относительном потреблении воды (рис. 14), а значит и делюции лекарственных препаратов и ксенобиотиков.

Базовый план и подход Дедрика

В контексте этого обсуждения *базовый план* для фармакокинетики относится к *логической простоте* характеристик кинетических событий. Как часть этого базового плана более мелкие млекопитающие имеют относительно большие размеры органов, элиминирующих препараты (печень, почки), чем у больших млекопитающих [7, 156, 220,]. А вследствие того, что скорость перфузии этих органов кровью грубо пропорциональна их размерам [6, 7], более мелкие животные, за счёт одной лишь анатомии и физиологии, имеют больше возможностей избавляться от молекул препарата. Никто в фармакокинетике, по-видимому, не оценивал тонкостей, связанных с размерами, больше,

чем Дедрик [156]. В своём убедительном анализе авторы [290, 606] приводят основные принципы межвидовых вариаций в фармакокинетике, а именно: *небольшие млекопитающие* могут рассматриваться как *истинные физиологические модели больших животных* в инженерном смысле этого термина.

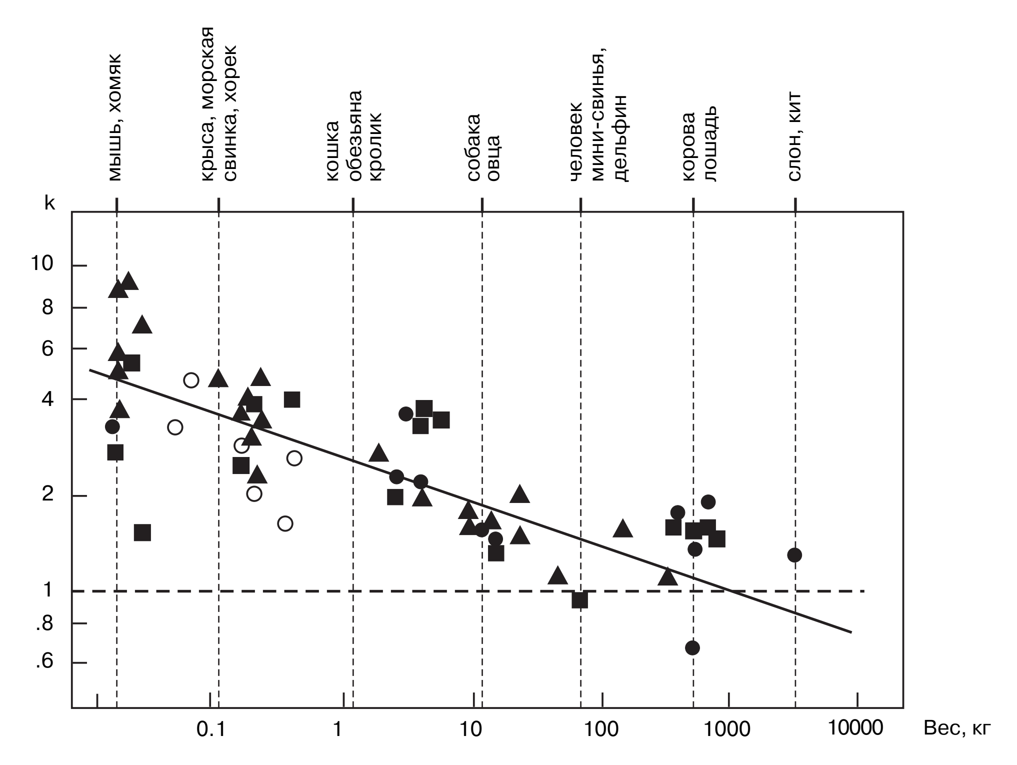


Рис. 14. Относительные показатели потребления воды млекопитающими в переводе на килограмм массы тела по сравнению с человеком, показатели которого условно взяты за единицу (остальные обозначения см. на рис. 15)

С этой целью авторы взяли плазменные уровни метотрексата (*Мтк*) у пяти видов млекопитающих (мышь, крыса, обезьяна, собака, человек), которые различались в 17 000 раз, нормировали и масштабировали их так, чтобы они приближались к единственной кривой. *Мтк* элиминируется преимущественно почечной экскрецией. Процесс нормализации, или масштабирования, представляется следующим образом: на обычном графике логарифм уровня препарата в плазме изображается как функция хронологического времени. Для правильного масштабирования этого графика необходимо сделать две вещи.

Во-первых, требуют внимания различия уровней в плазме, обусловленные различиями в дозах (в *мг/кг*). Это легко устраняется делением уровня в плазме на дозе мг/кг.

Во-вторых, различия в значениях клиренса (*мл/мин на кг веса тела*) потребовали разработки приёмов определённого типа, чтобы согласовать хро-

нологическое время с фармакокинетическим. Вследствие того, что более мелкие виды имеют большие значения клиренсов, то хронологическое время у этих видов ускорялось бы (сокращение времени) по отношению к более крупным видам животных.

Авторы проводили нормализацию клиренсов, деля время на оси X на вес тела B в степени 0,25. Тогда как первая методология установления дозы кажется довольно *логичной*, то эта, последняя, может представляться на первый взгляд *абсурдной* — и в этом заключается *камень преткновения*. То, что исследователи понимали и совершенно правильно использовали, заключается в осознании, что любой процесс, который включает хронологическое время как измерение, зависит от размеров [156]. Всё, что они сделали, заключалось в устранении зависимости от размеров, т. е. они *масштабировали* (!) хронологическое время на фармакокинетическое время.

Для мыши массой 0,022 кг (быстрого элиминатора метотрексата *Мтк*) $B = 2{,}89$. Взяв отношение 0,385/2,89 мы приходим к сотношению 0,13 к 1. Поэтому одна минута человеческого хронологического времени эквивалентна 0,13 мин хронологического времени мыши. Переводя это в более точные фармакокинетические термины: мышь будет очищать такой же объём препарата на 1 кг веса тела за 0,13 мин, какой человек очищает за 1 мин.

Подыскивая физиологическую основу степенного преобразования веса тела, Dedrick et al. использовали эмпирическую связь из работы Adolph [10]:

$$CL_{cr} = 4{,}2 \times B^{0{,}69} \quad (127)$$

$$CL_{cr} \,/\, B = 4{,}2 \times B^{-0{,}31} \quad (128)$$

где $CLcr$ — клиренс креатинина (мл/ч), а B — масса тела (г). Поэтому у различных видов млекопитающих клиренс креатинина, выраженный в виде отношения к весу тела, изменяется пропорционально весу тела в отрицательной степени 0,31. Поскольку *Мтк* элиминируется главным образом почками, вполне логично, что межвидовые вариации клиренса *Мтк* коррелируют с межвидовым клиренсом креатинина, а показатель степени 0,31 близок к 0,25.

Признавая основной вклад Дедрика, рассмотрим несколько дополнительных соотношений. Для этого используем первичные данные для *Мтк* (из работы [9]), а значения плазматического клиренса (CL) будем вычислять на основании дозы и площади под кривой [156]. Отметим, что CL (*мл/мин*) изменяется в зависимости от B (*кг*) в степени 0,69:

$$CL_{Мтк} = 10{,}9 \times B^{0{,}69} \quad (129)$$

Уравнения (129) и (131) можно легко скомбинировать. Однако, уравнение (129) сначала необходимо переписать так, чтобы установить единицы:

$$CL_{cr} = 8{,}2 \cdot B_{0{,}69} \quad (130)$$

где CL_{cr} — клиренс креатинина (*мл/мин*), а B — вес тела (*кг*).

Разделив уравнение (129) на уравнение (130), получим:

$$CL_{Mmк} / CL_{cr} = 1{,}33. \qquad (131)$$

Поэтому межвидовое отношение $CL_{Mmк}$ и CL_{cr} является константой, независимой от вида и видовых размеров. В известном смысле, все виды сходны, экскретируя *Мтк* из своих организмов со скоростями, коррелирующими с внутренними факторами, вносящими вклад в их индивидуальную экскрецию креатинина.

Клиренс *Мтк* также можно отнести к общему количеству нефронов. Поэтому в соответствии с Adolph [10]:

$$N = 188\ 000 \times B^{0,62}, \qquad (132)$$

где N — общее число нефронов у видов млекопитающих, а B — вес тела (*кг*). Разделив уравнение (131) на уравнение (134), получим:

$$CL_{Mmк} / N = 5{,}8 \times 10^{-5} \cdot B^{0,07} \qquad (133)$$

$$CL_{Mmк} / N = 5{,}8 \times 10^{-5} \qquad (134)$$

Показатель степени экспоненты 0,07 в уравнении (133) называется *экспонентой остаточной массы* или ЭОМ (6): чем ближе ЭОМ к 0, тем ближе $B^{ЭОМ}$ к 1. Уравнение (134) показывает, что для каждых 100 000 нефронов, клиренс *Мтк* равен приблизительно 5,8 мл/мин. Эта связь подтверждает, что гломерулы у различных млекопитающих сходны анатомически и физиологически. Подтверждение этого довода получено исследователями, которые продемонстрировали, что средняя длина гломерулярного капилляра постоянна (733 мкм) и не зависит от размера млекопитающего [290]. Кроме того, средняя скорость прохождения через капилляры гломерул также постоянна, так как определяется значением времени нахождения в гломерулярном капилляре (1,88 с). Другие процессы в почке также являются относительно инвариантными. Поэтому Edwards [177] показал, что безотносительно к виду млекопитающего почечный кровоток составляет 25,9% от сердечного выброса. Аллометрический анализ, сходный с тем, который был использован для получения уравнения (135), был применён и здесь, и значение ЭОМ было равно 0,02.

Возвращаясь к данным о *Мтк*, следует добавить предостережение. У более мелких животных, например у мышей и крыс, значительная часть неизменённого препарата появляется в фекалиях (экскреция с желчью после парентерального введения [281]). Это количество составляет примерно 30% дозы у мышей и 50% у крыс. Может быть, как утверждал Дедрик [156], *Мтк*, как фармакокинетическое время, более тесно соотносится со средним временем удержания в сосудистой системе, чем с клиренсом креатинина (см. ниже).

Имея значительные межвидовые вариации клиренса, давайте теперь вернёмся к вариациям объёмов распределения (V_β), используя данные, приве-

дённые в [9]. зависимость V_β от *B* для *Мтк*, получаем:

$$V_\beta = 0{,}859 \times B^{0{,}918}, \quad (135)$$

где V_β — объём распределения (*л*), а *B* — вес тела (*кг*).

С другой стороны, известно, что общее количество воды в организме (*ОКВ*) в литрах задаётся выражением:

$$ОКВ = 0{,}703 \times B^{0{,}963}. \quad (136)$$

Комбинируя уравнения (135) и (136), имеем:

$$V_\beta \,/\, ОКВ = 1{,}22 \times B^{-0{,}045}, \quad (137)$$

$$V_\beta \,/\, ОКВ = 1{,}22\,. \quad (138)$$

Снова межвидовой фармакокинетический параметр становится относительно инвариантным, когда масштабируется по отношению к биологическому параметру внутри организма. Эти последние две зависимости параметра от веса тела являются специфическим примером аллометрии или гетерогонии.

Вследствие того, что *CL* и V_β для *Мтк* могут быть соотнесены с весом тела, используя простое аллометрическое уравнение (127), кажется интересным начать исследование моделирования природы связи между аллометрией и эпюрой Дедрика.

Из вышеизложенного следует, что важно с большой осторожностью подходить к оценке экстраполяции на человека результатов альтернативного моделирования. Необходимо придерживаться тактики взвешенного и критического отношения к возможностям и ограничениям экстраполяции для всех без исключения методов биотестирования и альтернативного биомоделирования, принимая во внимание, что при оценке безопасности лекарств или любых иных ксенобиотиков применение таких моделей крайне ненадежно и во многих случаях может нанести вред здоровью человека.

Глава 37 БИОЛОГИЧЕСКОЕ МАСШТАБИРОВАНИЕ

Биологическое масштабирование трудно считать новой дисциплиной. Уже в 1637 г. Галилей [227] обсуждал связь между размерами скелета и массой организма. Но по отношению к физиологическим и фармакокинетическим проблемам работа Adolph [6, 7], вероятно, оказала наиболее мощное влияние на дальнейшее развитие этой области исследований.

В своей, сегодня уже классической статье, опубликованной в журнале *Science* в 1949 г., Adolph сделал следующее замечание, касающееся использования простого аллометрического уравнения, также именуемого гетерогоническим: «Следует сознавать, что нет никаких ограничений, определяемых чем-либо, кроме *времени существования организма* и того *массива свойств*, которые рассматриваются как следствие этих ограничений» [6, 7].

Размеры органов человека и животных, также как биохимические и физиологические процессы, являются *масштабированными* по отношению к весу тела, и вследствие того, что эти органы и процессы влияют на распределение препарата, мы можем с уверенностью ожидать наличия корреляции между фармакокинетическими процессами и нормальными повседневными эндогенными процессами. С этой точки зрения, однако, связь межвидовых аспектов анатомии и физиологии с особенностями фармакокинетики требует дальнейшей разработки [46, 54, 92, 217, 264].

Фактически концепция Adolph'a [6] предполагает выполнение следующих теоретических предпосылок, которые названы теориями:

✓ *теория взаимозависимости*: ни одна компонента не регулируется независимо от всех других;
✓ *теория требований*: скорости оборота любой одной компоненты зависят от содержания и скоростей обмена других компонент;
✓ *теория сохранений*: скорости оборота обычно лежат вблизи минимума, совместимого с независимым продолжением функций;
✓ *теория масштабирования времени*: одна компонента или группы компонент имеют тенденцию среди многих видов к разгрузке (избавлению) в относительно сходные времена.

Автор этой книги наверняка согласился бы с этим и охотно поддержал эту концепцию и вытекающие из неё теории, если бы «времена», на которые ссылаются, являлись *физиологическими временами*.

Токсичность и цена жизни

Поскольку как физиологические, так и фармакокинетические процессы регулируются тем или иным способом с помощью аллометрии, представляется интересным исследовать, масштабируются ли эндогенные процессы (связанные со скоростями) тем же способом, что наблюдается для распределения препаратов. По словам Drabkin, «метаболическая машина изнашивается». В таком случае этот процесс может быть назван «токсичностью жизни» или «платой за жизнь» [169]. Это действительно является «токсичностью жизни», которая вызывает уменьшение скорости распределения препаратов, обычно наблюдаемой у пожилых.

При анализе литературы вскоре стало ясно, что большинство доступных данных о скоростях при межвидовых вариациях в физиологических и биохимических процессах представляют собой данные, относящиеся либо к временам оборота, либо к терминальным периодам полувыведения в экспонентах. Поэтому мы попытались выяснить, масштабируются ли времена оборота и периоды полувыведения для эндогенных процессов способом, аналогичным тому, которым масштабируются на вес тела периоды полуэлиминации лекарственных препаратов.

Для эндогенных веществ в стационарном состоянии время оборота в организме равно среднему времени удержания, т. е. средней продолжительности жизни молекулы или частицы в организме. Для процессов первого порядка в стационарном состоянии время оборота, t_p^* задаётся следующим выражением:

$$t_p^* = (1{,}44 \times t_{1/2})\ (V_{SS}/V_{tp}) = 1{,}22, \qquad (139)$$

где $t_{1/2}$ — период полувыведения терминальной t_p^* — фазы, V_{ss} — объём рас-

пределения в стационарном состоянии, и V_{tp} — объём распределения в течение терминальной *tp*-фазы.

В случае исследования метотрексата *Мтк*, описанного в гл. 36, вследствие того, что как V_{tp}, так и *CL* могут быть выражены в терминах аллометрических уравнений, $t_{1/2}$ может так же быть выражена:

$$t_{1/2Мтк} = (0{,}693) \times (1000)(0{,}859 \times B^{0{,}918})/(10{,}9 \times B^{0{,}69}), \quad (140)$$

$$\text{или } t_{1/2Мтк} = 54{,}6 \times B^{0{,}228}, \quad (141)$$

где *B* — вес тела (*кг*), а $t_{1/2Мтк}$ — период полувыведения *Мтк* (*мин*).

В табл. 86 суммированы данные по межвидовым вариациям периодов полувыведения антипирина, дигоксина, гексобарбитола, фенилбутазона, анилина и диазепама. Эта группа представляет различные соединения с преимущественными путями элиминации, которыми являются почечная экскреция для метотрексата и дигоксина, и метаболизм для других препаратов. Хотя все регрессии достигают удовлетворительной степени статистической значимости, существует вполне определённый тренд. Экспоненты аллометрических уравнений имеют тенденцию группироваться около величины 0,25, а не 0, 0,5, 0,75 или 1,0.

Таблица 86

Аллометрические параметры, описывающие межвидовые вариации периодов полувыведения препаратов*

Препарат	Число видов животных	Коэффициент корреляции	Аллометрический коэффициент	Аллометрическая экспонента
Метотрексат	5	0,994 ($p < 0{,}01$)	54,6	0,228
Циклофосфамид	6	0,752 ($p < 0{,}01$)	36,6	0,236
Антипирин	10	0,503 ($p < 0{,}01$)	74,5	0,269
Дигоксин	5	0,941 ($p < 0{,}05$)	98,3	0,234
Гексобарбитал	5	0,912 ($p < 0{,}05$)	80,0	0,348
Фенилбутазон	7	0,335 ($p < 0{,}5$)	34,0	0,0613
Анилин	5	0,650 ($p < 0{,}3$)	62,2	0,176
Диазепам	4	0,989 ($p < 0{,}05$)	122	0,428
			Среднее:	**0,222**

* Примечания:
✓ Периоды полувыведения использованы в минутах, вес тела — в килограммах.
✓ Взяты только те данные, которые соответствуют не менее чем 4 видам.
✓ Данные по человеку были исключены из анализа.

Это соответствует основному плану энергетических затрат у млекопитающих, а распределение препаратов является энергетическим процессом потребления. Таким образом, *вес тела* является системой отсчёта для *ритмических явлений* [7, 256], и теория сохранения химической энергии требует, чтобы время оборота энергии было пропорционально $B^{0,25}$ [366]. Соответственно масштабирование остаточного потребления кислорода на вес тела (пропорционального основной скорости метаболического обмена) для пойкилотермных и гомойотермных животных приводит к идентичным аллометрическим показателям с экспонентой равной 0,75 [280, 537].

Поэтому энергический метаболизм у пойкилотермных одинакового веса идентичен [257]. *Энергетические траты* являются исключительно важными для понимания *межвидовых вариаций* в фармакокинетике вследствие того, что они тем или иным образом влияют на количество энергии, расходуемой на элиминацию ксенобиотиков и препаратов. Это в свою очередь отражается количественными показателями фармакокинетики. В значительной степени это определяется параметрами относительного веса внутренних органов животных (рис. 15).

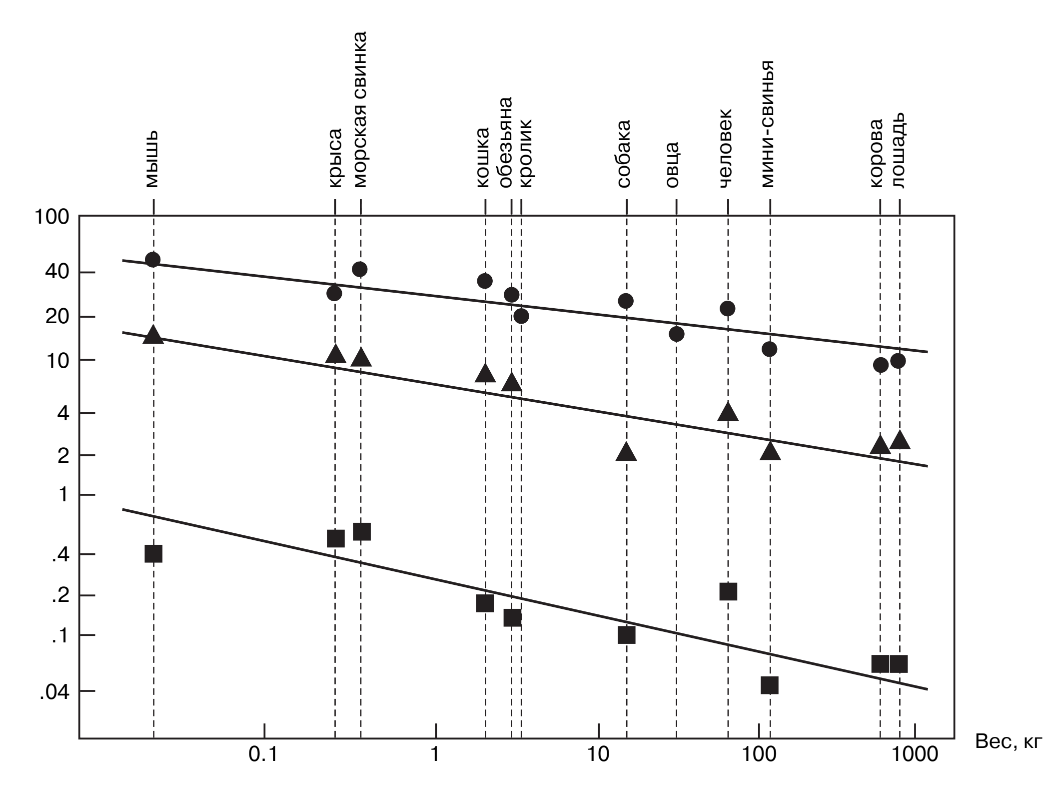


Рис. 15. Кривые регрессии некоторых внутренних органов млекопитающих. По оси ординат — относительный вес органов (в граммах) к массе тела (в килограммах). ● – печень, ▲ – почки, ■ – надпочечники

Анализируя скорости метаболизма и время энергического оборота у млекопитающих, Gunther утверждал, что *увеличение размеров тела* в общем связано с прогрессивным *снижением скорости метаболизма* на единицу массы тела, которое, в свою очередь, влияет на скорость оборота на клеточном уровне и потому может изменять время протекания биологических процессов [256, 257, 258, 259]. В этом отношении Kleiber [366] показал, что скорость метаболизма (M) организма пропорциональна весу тела в степени 0,75.

$$M = \alpha \times B^{0,75}, \tag{142}$$

где α — константа в соответствующих единицах.

В симилометрически организованных пулах животных, т. е. взятых пропорционально весу тела, *содержание энергии* или термодинамической потенциональной энергии *прямо пропорционально* массе организма или весу тела. Поэтому время оборота (BO) пропорционально $B^{0,25}$ [366]:

$$\textit{время оборота} = \frac{\text{химическая энергия, содержащаяся в организме}}{\text{метаболическая скорость}}$$

или

$$BO = (\alpha_1 \times B^{1,0})/(\alpha_2 \times B^{0,75}) = B^{0,25}, \tag{143}$$

где α_1 и α_2 — константы.

Поэтому время оборота энергии в организме пропорционально $B^{0,25}$. Поскольку целое является просто суммой частей, то следует сказать, что в среднем индивидуальное время оборота для процессов потребления симилометрической энергии относится к весу сходным образом. Это продемонстрировано в табл. 87, где можно наблюдать, что аллометрические выражения для времён оборота эндогенных процессов имеют показатели экспонент, группирующиеся около величины 0,25. Обращаясь к распределению препаратов в стационарном состоянии, когда удовлетворены описанные выше условия, видим, что значения времени оборота препаратов приблизительно пропорциональны периодам полувыведения соответствующих видов.

Другими словами, межвидовые вариации параметров распределения препаратов у млекопитающих в большой степени регулируются теми же факторами, которые регулируют другие процессы в организме, например энергетические траты. Такая связь даже более очевидна, когда мы считаем, что вся живая материя фактически является системой для захвата, преобразования и высвобождения энергии [542]. И, как обсуждалось выше, энергетические траты у млекопитающих просто являются функцией размеров тела, с временем оборота пропорциональным B в степени 0,25.

Gunther сформулировал это следующим образом: «...на всех уровнях биологической организации мы можем наблюдать, что онтогенетическое и филогенетическое увеличение размеров непосредственно связано с возрастанием продолжительности всех периодических явлений, общая особенность

Таблица 87

Аллометрические параметры, описывающие времена оборота или соответствующие оценки для эндогенных субстратов или процессов

Субстанция	Количество видов	Коэффициент корреляции	Аллометрический коэффициент	Аллометрическая экспонента
Сывороточный альбумин	6	0,993 ($p < 0{,}01$)	5,68	0,296
Общее содержание воды в организме	8	0,940 ($p < 0{,}01$)	6,01	0,161
Эритроциты	11	0,778 ($p < 0{,}01$)	68,4	0,102
Сердечное кровообращение	11-12	—	0,422	0,21
			Среднее:	**0,192**

* Примечания:

✓ Параметр *B* в аллометрических уравнениях имеет размеренность — килограммы.

✓ Время оборота в днях, вес тела в килограммах.

✓ Время оборота аппроксимировалось как 1,44 $t_{1/2}$.

✓ Общее содержание воды в организме делили на величину суточной скорости экскреции воды с мочой, чтобы получить оценку времени оборота.

✓ Среднее время прохождения крови по сосудистой системе оценивается из двух аллометрических уравнений, объём крови как функция веса тела, делённая на сердечный выброс (как функцию веса тела). Время оборота (или время прохождения) — в минутах.

которых может быть сформулирована с помощью степенной функции для биологического времени: $Tb = a\ W^{0,27}$» [256, 257, 258, 259].

Практически, *хронологическое время нормируется на биологическое* делением на *B* в степени 0,25, и в этом возможно содержится основа преобразования времен, первоначально использованная в фармакокинетической модели [156].

Процессы фармакокинетической элиминации зависят главным образом от размеров и функции печени и почек. Такие органы, как печень и почки, отвечая метаболическим потребностям, увеличивают свои относительные размеры так, что аллометрический показатель экспоненты равен примерно 0,85 [242, 243]. Это может объяснить, почему некоторые фармакокинетические параметры элиминации в аллометрическом уравнении ближе к 0,85, чем к 0,75. Например, Boxenbaum показал, что внутренний клиренс (несвязанного препарата) для антипирина у 10 видов млекопитающих был функцией веса тела в степени 0,885 (см. ниже) [90, 91]. В этом случае фармакокинетическое время масштабируется на *B* в степени 0,115.

Существует ещё один *способ рационализировать фактор масштабирования B* в степени 0,25. Дедрик с соавторами отмечали, что ткани более мелких животных получают больший кровоток на единицу объёма тканей, чем ткани более крупных животных [156]. Среднее время нахождения (хроно-

логическое) крови в сосудистой системе (объём крови/сердечный выброс) масштабируется на вес тела в степени 0,21(см.табл. 87). Поэтому более мелкие животные могут инактивировать препараты быстрее, чем более крупные животные, благодаря кровотоку в некоторых или всех элиминирующих органах.

В своей книге «Математический подход к физиологическим проблемам» Riggs отмечал преобладание экспоненционального роста и задержки и подавляющего превосходства логарифмически нормальных распределений в природе [545]. Последовательно, вслед за более общим подходом Reiser [542], Riggs рекомендовал принять логарифмический взгляд на скорости биологических процессов.

Польза аллометрии в фармакокинетике уже была хорошо описана [91, 440]. Так, например, Boxenbaum [90, 91] продемонстрировал, что у 10 видов млекопитающих (исключая человека), внутренний клиренс несвязанного препарата антипирина соотносится с весом тела следующим образом:

$$CL_{\text{uint}} = 0{,}00816 \times B^{0{,}885}\ , \tag{144}$$

где B — вес тела (*кг*), CL_{uint} — внутренний клиренс несвязанного препарата (*л/мин)*.

Было также продемонстрировано, что печёночный кровоток Q_H (*л/мин*) также связан с весом тела (*кг*):

$$Q_H = 0{,}0554 \times B^{0{,}894}\ . \tag{145}$$

О скорости и клиренсе жизни

Как обсуждалось выше, аллометрическое уравнение, по-видимому, имеет большую пользу при анализе межвидовых фармакокинетических данных. Однако не было проведено тщательного рассмотрения при выборе параметров, коррелирующих с весом тела. Как только что было показано, периоды полувыведения могут коррелировать как следствие математического «упрощения». Величины клиренсов могут коррелировать, по крайней мере, по двум причинам. У тех препаратов, которые метаболизируются только в печени и имеют высокое экстракционное отношение, клиренсы достигают по величине значений скорости печёночного кровотока. Эти аллометрические зависимости могут быть не более чем вторичными корреляциями, возникающими вследствие первичной аллометрической связи между печёночным или легочным кровотоком и весом тела. Они также зависят от показателей дыхательного объема (рис. 16).

Продолжительность жизни видов контролируется генетически определенной скоростью старения и является основным биологическим свойством организма [147, 148]. Другими словами, каждый вид имеет *характерную продолжительность жизни*, что коррелирует с такими специфическими функциями

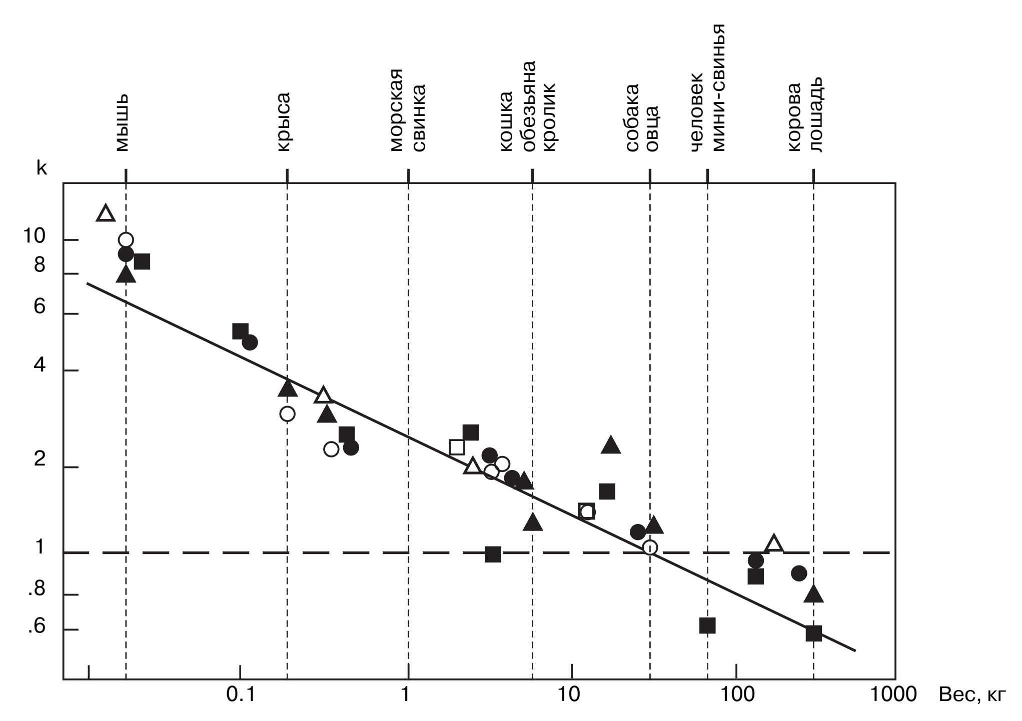


Рис. 16. Сравнительные показатели дыхательного объема млекопитающих (*см*³ *кг/мин*) и человека (дыхательный объем человека принят за единицу). По оси ординат — коэффициент экстраполяции в отношении человека (остальные обозначения см. на рис. 15)

видов, как длительность беременности, продолжительность полового созревания, частота сердечных сокращений и скорость метаболизма [167]. Большинство диких животных никогда не достигают своей полной продолжительности жизни, поскольку их убивают хищники или же они гибнут от несчастных случаев до того, как их жизнедеятельность серьёзно ухудшится за счёт старения [148]. Но, исключая несчастные случаи, генетические болезни, гибель от хищников и т. д., млекопитающие обычно умирают от болезней, которые сами вызваны недостаточностью функций кровообращения или иммунной системы. Существует *максимум возможной продолжительности жизни* (МПЖ), связанной с этой формой «естественной смерти», который частично реализуется с помощью генетически контролируемых биологических часов. Эти биологические часы регулируют скорость, с которой невероятно низкая энтропийная организация организма уступает силам природы, т. е. умирает [575]. Биологические часы могут также влиять и на скорость метаболизма препарата.

Максимальное потребление калорий (МПК) за период возможной продолжительности жизни можно определить как произведение МПЖ на специфическую скорость метаболизма (ССМ) [147, 561]. Считается, что МПК представляет общую «жизненную ёмкость» организма и скорость, с которой ра-

страчивается определённая жизненная ёмкость, определяется величиной, обратной МПЖ. Другими словами, *скорость жизни* (скорость энергетических трат) *влияет на её продолжительность*. Следовательно, быстро живущая крыса не может прожить столько же, сколько медлительный гиппопотам.

Из предшествующего обсуждения ясно, что в терминах повышения продолжительности жизни *организм экономит на метаболической активности*, включая метаболизм ксенобиотиков и экскрецию. Процесс этой экономии таков, что количества ферментов, включая ферменты метаболизма лекарственных препаратов, обычно существуют на уровнях, примерно в 2 раза превышающих минимум, требуемый организму [265, 586]. Это обеспечивает генетически удовлетворительный «фактор надёжности». Можно возразить, что количество энергии, расходуемое на распределение препаратов, пренебрежительно мало и что препараты обычно даже не присутствуют в организме.

Однако в данном случае достаточно сказать, что распределение препарата — это просто «модель» для распределения ксенобиотиков и что повсеместное присутствие ксенобиотиков в природе таково, что организмы млекопитающих почти непрерывно «детоксицируют» ксенобиотики со значительными метаболическими затратами. Как единичный пример, анализ метаболизма кофе и шоколада [270] показал наличие более чем 700 соединений, с которыми взаимодействуют отдельные ферменты. Вот цена, которую платят, чтобы насладиться чашечкой кофе мокко. Следовательно, ксенобиотики из этих двух препаратов сами по себе могут оправдывать большую часть качественного механизма лекарственного метаболизма. Даже такой, казалось бы, безвредный напиток, как натуральный апельсиновый сок, содержит, по крайней мере, 217 ксенобиотиков в летучей фракции. Эти ксенобиотики включают кислоты, спирты, альдегиды, эфиры, углеводы, кетоны и т. д.[14].

Во всех случаях мы сталкиваемся с *изнашиваемостью* метаболических систем, с тем, что мы называем *отравлением* рецепторных структур, а более образно это явление действительно может быть отнесено к понятию *токсичности жизни*.

Из предшествующего обсуждения следует, что скорость некоторых процессов потребления энергии может быть обратно пропорциональна МПЖ (продолжительность жизни), и тому есть примеры.

Boxenbaum [90, 91] утверждает, что параметр, который лучше всего определяет способность организма отражать химическое вторжение ксенобиотиков (или препаратов), — это внутренний клиренс не связанного с белками препарата CL_{uint}. В этом отношении метаболизм растворимых в липидах веществ, выведение которых осуществляется печенью в режимах, не достигающих насыщения, могут обычно описываться моделями с хорошим перемешиванием, обсуждавшимся Pang [511].

Boxenbaum [90, 91] успешно использовал параметр CL_{uint}. при анализе межвидовых вариаций в фармакокинетике. У 10 видов млекопитающих, но не у человека, этот параметр был пропорционален весу печени; однако, у человека эта величина составила 1/7 предсказанной им величины.

В то же время межвидовой метаболизм липофильных препаратов имеет тенденцию распадаться на две категории. В первой категории, для которой прототипом является антипирин, другие млекопитающие склонны иметь величины CL на единицу веса печени примерно в 5–20 раз выше, чем у человека.

Вследствие того, что человек обычно является уникальным как в отношении наличия низких величин CL_{uint}, так и повышенной продолжительности жизни, представляется интересным определить, нет ли некоторых корреляций, способных возникать из аномалий. Существует достаточное основание для таких корреляций. Продолжительность жизни коррелирует с анатомическими, связанными со временем развития организма, специфическими метаболическими процессами, такими, как температура тела, вес тела, размеры мозга, продолжительность беременности, частота сердечных сокращений, скорость базального метаболизма, уровень психического развития, скорость постнатального развития, возраст полового созревания.

Как первый шаг в установлении любых таких взаимосвязей, необходимо получение оценок МПЖ. В этом контексте МПЖ определяется как максимальная документированная продолжительность жизни вида, исключая человека; в общем, подавляющее большинство данных о МПЖ получается на домашних животных.

Используя методы множественной регрессии, Sacher [560, 561] вывел следующее уравнение:

$$\text{МПЖ} = 10{,}839 \times (B_W)^{0{,}28} \cdot B^{0{,}225} \qquad (146)$$

где МПЖ — максимально возможная продолжительность жизни (*годы*); B_W — вес мозга (*г*); B — вес тела (*г*).

Табл. 88 обобщает данные, на основе которых были получены оценки максимально возможной продолжительности жизни.

Таблица 88

Данные о весе мозга, весе тела и максимально возможной продолжительности жизни

Животные и человек	Вес вροслого организма, *г*	Вес взрослого мозга, *г*	Вес мозга (% от веса тела)	Вычисленная МПЖ (годы)
Мышь	23	0,334	1,45	2,67
Крыса	250	1,88	0,751	4,68
Морская свинка	270	3,42	1,27	6,72
Кролик	2 550	9,97	1,391	8,01
Собака	14 200	75,4	0,531	19,7

Окончание табл. 88

	Вес вроcлого организма	**Вес вроcлого мозга**	**Вес мозга (% от веса тела)**	**Вычисленная МПЖ (годы)**
Свинья	77 200	58,2	0,072	11,4
Овца	57 600	110	0,191	18,3
Коза	31 300	130	0,416	23,3
Крупный рогатый скот	310 000	252	0,081	21,2
Макака-резус	4 700	62	1,32	22,3
Человек	70 000	1530	2,19	93,4

Первоначально анализу был подвергнут самый типичный препарат — антипирин, затем подобные данные были получены для фенитоина и клонозепама, соответственно.

Интересно, что регрессионные уравнения, могут быть преобразованы таким образом, что время (хронологическая МПЖ) становится тем, что Frank называет «процессом», т. е. физиологическое время становится зависимой переменной [220].

Таким образом, *скорость метаболизма* любого препарата или ксенобиотика, сама по себе, имеет заметное влияние на МПЖ, но скорее то, что скорость метаболизма ксенобиотика или препарата, в частности, и его фармакокинетика, в общем, является показателем более общего *основного биологического плана жизнедеятельности* организма млекопитающих в общем, и человека — в частности.